

ADSORBENT AND STERILIZING METHOD THEREFOR

Patent number: JP5057015
Publication date: 1993-03-09
Inventor: YOSHIDA HAJIME; INAMA NORIO
Applicant: ASAHU MEDICAL CO
Classification:
- **international:** A61L2/06; A61L2/18; A61M1/36; B01D15/00; B01J20/24
- **european:**
Application number: JP19910250191 19910904
Priority number(s): JP19910250191 19910904

Report a data error here

Abstract of JP5057015

PURPOSE:To provide a blood purification adsorbent having a sulfated polysaccharide on the surface thereof for adsorbing and removing a harmful ingredient from blood, and a sterilizing method of high safety therefor, ensuring freedom from a drop in adsorption and elimination capability due to high pressure steam sterilization. **CONSTITUTION:**A blood purification adsorbent having a sulfated polysaccharide on the surface thereof is sterilized under high pressure steam in water solution containing 0.001 to 10% of pyrosulfurous acid and/or a salt thereof and having a pH value controlled within the range of 5 to 9.5.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-57015

(43)公開日 平成5年(1993)3月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/36	3 3 3	7720-4C		
A 6 1 L 2/06		A 7108-4C		
2/18		7108-4C		
B 0 1 D 15/00		G 8014-4D		
B 0 1 J 20/24		B 8516-4G		

審査請求 未請求 請求項の数8(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平3-250191

(22)出願日 平成3年(1991)9月4日

(71)出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(72)発明者 吉田 一

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72)発明者 稲摩 徳生

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(74)代理人 弁理士 佐々木 俊哲

(54)【発明の名称】 吸着剤とその滅菌方法

(57)【要約】

【目的】 血液中の有害成分を吸着除去するための硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤とその滅菌方法に係るもので、高圧蒸気滅菌によって吸着除去性能の低下のない滅菌方法と安全性に優れた吸着剤を得ることを目的とする。

【構成】 硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤を、ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含み、pHが5～9.5の範囲に調整された水溶液中で、高圧蒸気滅菌する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含み、pHが5～9.5の範囲に調整された水溶液中で高圧蒸気滅菌を行うことを特徴とする、硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤の滅菌方法。

【請求項2】 水溶液に少なくとも1種以上のアルカリ性物質が0.001～5%含まれる請求項1記載の吸着剤の滅菌方法。

【請求項3】 アルカリ性物質がアルカリ金属またはアルカリ土類金属からなる化合物の少なくとも1種である請求項2記載の吸着剤の滅菌方法。

【請求項4】 アルカリ性物質が炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの少なくとも1種である請求項2記載の吸着剤の滅菌方法。

【請求項5】 ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含み、pHが5～9.5の範囲に調整された水溶液中で高圧蒸気滅菌を行ったことを特徴とする、硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤。

【請求項6】 水溶液に少なくとも1種以上のアルカリ性物質が0.001～5%含まれる請求項5記載の吸着剤。

【請求項7】 アルカリ性物質がアルカリ金属またはアルカリ土類金属からなる化合物の少なくとも1種である請求項6記載の吸着剤。

【請求項8】 アルカリ性物質が炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの少なくとも1種である請求項6記載の吸着剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血液中の有害成分を吸着除去するための硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤とその滅菌方法に関する。

【0002】

【従来の技術】血液中の有害成分除去の目的に、該有害成分に対して親和性のある物質、即ちリガンドを共有結合によって水不溶性担体に固定した吸着剤を、臨床的に利用しようとする試みが成されている。

【0003】これら吸着剤を臨床に用いるためには滅菌が不可欠である。この滅菌方法としては取扱い性、安全性の点で高圧蒸気滅菌が好ましい。しかしこれら吸着剤を高圧蒸気滅菌するとリガンドの失活や脱離が起り、その結果、吸着剤の有する除去性能の大幅な低下を伴い、かつ臨床施行時の安全性の点でも問題がある。特に、デキストラン硫酸などの硫酸化多糖類では、高圧蒸気滅菌時の熱による硫酸化多糖類と水不溶性担体との共有結合部分の開裂と硫酸化多糖類分子自体の分解、その分解の過程で生じた硫酸化合物により更に加速的に自己分解が進んでしまうと考えられる。

【0004】ところで硫酸化多糖類を表面に有する吸着剤の高圧蒸気滅菌をクエン酸、リン酸、酢酸、ホウ酸、酒石酸、炭酸、マレイン酸、グリシンの内の少なくとも1種を用いたpH5～9の緩衝液で行うことによって硫酸化多糖類の分解を少なくしようとする試みがある（特開昭61-100261号）。

しかしながら上記方法はなるほど生成された硫酸化合物によるpH低下に起因する自己分解は防止し得るが、熱そのものによる分解を防止するものではなく、かなりの性能の低下とリガンドの脱離があり大きな問題であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らがより優れた滅菌方法を見いだすべく鋭意研究した結果、硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤を高圧蒸気滅菌するに当たり、ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含む水溶液中で行うことによって吸着剤の有する除去性能の低下を抑制できる、という画期的な事実を見出し、除去性能の低下が無い、安全性にも優れた吸着剤を発明するに至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明の要旨は、ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含み、pHが5～9.5の範囲に調整された水溶液中で高圧蒸気滅菌を行うことを特徴とする、硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤の滅菌方法、及びこの滅菌方法によって得られた血液浄化用吸着剤にある。

【0007】本発明者らが種々研究した結果によると、ピロ亜硫酸または／及びその塩は、高圧蒸気滅菌時の熱による硫酸化多糖類と水不溶性担体との共有結合部分の開裂と、硫酸化多糖類分子自体の分解の両者に対して防止効果があると考えられる。

【0008】本発明をより詳細に説明すると、ピロ亜硫酸または／及びその塩の濃度は0.001～10%であることが望ましい。更に望ましくは0.01～2%の範囲がよい。この時、アルカリ性物質によってpH5～9.5であることが低pHでの自己分解を防止するために有効であり、この両者の組み合わせではじめて優れた滅菌方法となり得る。

【0009】pHが5～9.5であることとは滅菌直後の水溶液のpHが5～9.5であることを言う。滅菌前のpHは、5～9.5であることが望ましいが、吸着剤を水溶液に浸漬後速やかに滅菌を行う場合は必ずしも限定されない。但し、pH4.5以下では硫酸化多糖類の分解が速やかであるため滅菌前のpHは5以上であることが好ましい。

【0010】水溶液のpHを5～9.5とするには、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸化合物、水酸化物、或いは炭酸水素化合物など、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

リウムなどの塩基性物質を該水溶液中に加えることによってできる。この時の至適な塩基性物質の濃度はピロ亜硫酸または／及びその塩の濃度によって変わり、必ずしも特定できないが、通常0.001～5%が好ましく用いることができ、特により好ましい範囲をあげるならば0.005～1.5%である。

【0011】本発明者らの研究によると、この中で特に炭酸ナトリウムと炭酸水素ナトリウムが取扱い性も考慮して最も良好であった。あえて最も良好な例をあげると、ピロ亜硫酸ナトリウム0.01～0.2%、炭酸ナトリウム0.005～0.2%である。

【0012】本発明でいう硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤とは、硫酸化多糖類を共有結合を介して水不溶性担体に不溶化したものである。水不溶性担体の形状としては球状、粒状、糸状、中空糸状、平膜状などいずれも有効に使用できる。この中で球状又は粒状のものが、単位容積あたりの吸着面積を多くとれるので最も好ましい。

【0013】球状又は粒状の平均粒径は、10～2,500 μ mのものが使いやすいが、25～1,000 μ mの範囲のものが好ましい。水不溶性担体は、有害成分の吸着面積を大きくとれ、実用的な吸着能力を出せるという観点から、多孔性であることが好ましい。多孔性の排除限界分子量は、吸着しようとする有害成分の分子量によって異なるが、 1×10^4 以上、 1×10^6 以下のものが好ましい。更に限定するならば、 1×10^5 以上、 5×10^7 以下のものがより好ましい。

【0014】水不溶性担体の具体例を挙げると、例えばアガロース、デキストラン、ポリアクリルアミド等からなる軟質ゲル、メチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、スチレン、ジビニルベンゼン、ビニルエーテル、無水マレイン酸、ポリアミド等の内の一つまたは複数を構成成分とする合成高分子、または／及びセルロース等の天然高分子を原料とする多孔質ポリマーからなる硬質ゲルなどである。更に、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート等のヒドロキシ基を有する高分子材料、ビニルアミン、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート等の塩基性含窒素官能基を有する単量体と塩基性含窒素官能基を有さない重合性単量体との共重合体、スルホン酸基、カルボン酸基等の負電荷官能基を有する高分子材料、セグメント化ポリウレタン、セグメント化ポリエステル等のブロック共重合体、ポリエチレンオキサイド鎖を有する単量体と他の重合性単量体との共重合体の様なグラフト共重合体等の表面層を有していても良い。

【0015】これらの内、硬質ゲルが体液の流通性の観点より好ましく用いられる。更により好ましくはポリビニルアルコール等からなる合成高分子の硬質ゲルが、ゲル表面に活性基を比較的容易に得られるため実用好ましい。硫酸化多糖類と共有結合する水不溶性担体表面の

活性基は、硫酸化多糖類の水酸基、カルボキシル基などの活性水素を有する反応性基と置換または／及び付加反応できるものであれば良い。

【0016】水不溶性担体に活性基を得る方法の一例としてはハロゲン化シアン法、エピクロルヒドリン法、ビスエポキシド法、プロモアセチルプロミド法等が知られている。具体的にはアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオール基、酸無水物基、サクシニルイミド基、塩素基、アルデヒド基、アミド基、エポキシ基などがあげられる。

【0017】この中で加熱滅菌時の安定性よりエピクロルヒドリン法などで誘導されるエポキシ基が特に好ましい例としてあげられる。以上の活性基を介して共有結合される硫酸化多糖類とは、その分子中に硫酸基を持つ多糖類であって、ヘパリン、デキストラン硫酸、コンドロイチン硫酸、コンドロイチンポリ硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリチン硫酸、キシラン硫酸、カロニン硫酸、セルロース硫酸、キチン硫酸、キトサン硫酸、ペクチン硫酸、イヌリン硫酸、アルギン酸硫酸、グリコーゲン硫酸、ポリラクトース硫酸、カラゲニン硫酸、デンプン硫酸、ポリグルコース硫酸、ラミラリン硫酸、ガラクトタン硫酸、レバン硫酸、メベサルフェート等があげられる。この中で特に臨床での実用性の点より最も好ましい例としてヘパリンやデキストラン硫酸があげられる。

【0018】これらの硫酸化多糖類の分子量はいずれの分子量であっても良いが、あえてあげるならばリガンドとしての性能の点より分子量5,000以上のものが特によい。

【0019】以上の、ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含む水溶液中に充填された、硫酸化多糖類を表面に有する血液浄化用吸着剤の用途としては、低密度または／及び極低密度リボ蛋白質、スルファチド付着性蛋白質、活性化補体成分、アミロイド蛋白A、免疫複合体、抗DNA抗体やリウマチ因子等の自己抗体または／及び該自己抗体を生産する免疫B細胞、免疫グロブリン鎖、血液凝固第VIII因子、血液凝固第IX因子、 β_2 ミクログロブリン等があげられる。この中で低密度または／及び極低密度リボ蛋白質の吸着剤としての用途が臨床上の有用性が高い。

【0020】

【発明の効果】本発明の、ピロ亜硫酸または／及びその塩を0.001～10%含む水溶液中で滅菌することによって、これまで滅菌操作時に発生していた性能の低下を防止でき、しかもリガンドである硫酸化多糖類の脱離も少ない、優れた品質の吸着剤が得られる。

【0021】

【実施例】以下に具体例をあげて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0022】実施例1. トリアリルイソシアヌレート

架橋剤として用い、リン酸緩衝水溶液中で酢酸ビニルを懸濁重合して、ポリビニルアルコール共重合体を得た。得られたポリビニルアルコール共重合体を、水不溶性担体として用いた。この水不溶性担体は、平均粒径100 μm 、単位重量あたりのビニルアルコール単位 (qOH) が6.0 meq/g、排除限界分子量 5×10^6 であった。

【0023】次にエステル交換して水で十分に洗浄した後、ジメチルスルフォキシドと水酸化ナトリウム水溶液の混合液中でエピクロルヒドリンを反応させて、エポキシ活性化担体を得た。このエポキシ活性化担体に、エポキシ基を介して、分子量500,000、硫黄含量18.2 wt%のデキストラン硫酸を共有結合させて、デ

キストラン硫酸固定の吸着剤を得た。この吸着剤に固定されたデキストラン硫酸量は、吸着剤1 mlあたり5.9 mgであった。

【0024】この吸着剤10 mlを取り、ピロ亜硫酸ナトリウム0.02%、炭酸ナトリウム0.016%を含む水溶液100 ml中で、121°Cで30分間高圧蒸気滅菌を行った。この時、滅菌前後のpHと吸着剤1 mlあたりのデキストラン硫酸固定量、コレステロール吸着除去性能を測定した。コレステロール吸着性能は、コレステロール濃度410 mg/dlの人血漿を用いて測定した。結果を表1に示す。

【0025】

【表1】

	ヒロ亜硫酸 ナトリウム 濃度 (%)	炭酸ナトリウム 濃度 (%)	pH		デキストラン硫酸固 定量 (mg/吸着剤 1ml)		コロイド- β 吸着除去性 能 (mg/吸着剤 1ml)	
			滅菌前	滅菌後	滅菌前	滅菌後	滅菌前	滅菌後
実施例 1	0.02	0.016	7.78	7.31	5.9	5.9	23.6	23.4
" 2	0.06	0.03	7.00	7.20		5.8		22.8
" 3	0.05	0.06	9.02	9.18		5.8		23.1
" 4	0.24	0.09	6.62	6.41		5.6		22.6
" 5	0.12	0.06	7.17	7.11		5.6		22.8
" 6	1.00	0.50	7.01	6.88		5.7		23.0
比較例 1	0.24	0.06	5.88	3.92		3.1		10.9
" 2	リン酸 2 水素 カリウム (%) 0.27	リン酸水素 2 ナトリウム (%) 0.67	7.23	7.00		5.2		21.1
" 3	リン酸 2 水素 カリウム (%) 0.65	リン酸水素 2 ナトリウム (%) 0.29	6.41	5.97		5.2		19.8
実施例 7	0.12	0.06	7.17	7.08	0.62	0.57	13.6	12.9
比較例 4	リン酸 2 水素 カリウム (%) 0.27	リン酸水素 2 ナトリウム (%) 0.67	7.23	7.20		0.50		12.0

【0026】実施例2. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.06%、炭酸ナトリウム0.03%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0027】実施例3. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.05%、炭酸ナトリウム0.06%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0028】実施例4. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.24%、炭酸ナトリウム0.09%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0029】実施例5. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.12%、炭酸ナトリウム0.06%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0030】実施例6. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム1.00%、炭酸ナトリウム0.50%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0031】実施例7. 水不溶性担体として、平均粒子系80μm、排除限界分子量500万のセルロースゲル（チッソ（株）製）を用い、実施例1と同様にしてデキストラン硫酸固定の吸着剤を得た。

【0032】この吸着剤に固定されたデキストラン硫酸量は、吸着剤1mlあたり0.62mgであった。このでデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.12%、炭酸ナトリウム0.06%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0033】比較例1. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、ピロ亜硫酸ナトリウム0.24%、炭酸ナトリウム0.06%を含む水溶液1

00ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様の吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

【0034】比較例2. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを用いて、リン酸2水素カリウム0.27%、リン酸水素2ナトリウム0.67%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

10 【0035】比較例3. 実施例1で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、リン酸2水素カリウム0.65%、リン酸水素2ナトリウム0.29%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

20 【0036】比較例4. 実施例7で得られたデキストラン硫酸固定の吸着剤10mlを、リン酸2水素カリウム0.27%、リン酸水素2ナトリウム0.67%を含む水溶液100ml中で、121℃で30分間高圧蒸気滅菌を行い、実施例1と同様吸着性能の測定を行った。結果を表1に示す。

30 【0037】ピロ亜硫酸ナトリウムが存在し、且つpHが5～9.5の範囲にある場合には、デキストラン硫酸固定量とコレステロール吸着除去性能共に、滅菌前後でほとんど変化はみられなかった。これに対してピロ亜硫酸ナトリウムが存在しない例では、pHが5～9.5の範囲にある場合でもデキストラン硫酸固定量とコレステロール吸着除去性能共に、滅菌前後で低下がみられた。更にピロ亜硫酸ナトリウムが存在してもpHが5～9.5の範囲に無い場合は、やはりデキストラン硫酸固定量とコレステロール吸着除去性能共に、滅菌前後で低下がみられた。